

再審査報告書

平成 22 年 12 月 13 日

医薬品医療機器総合機構

販売名*	① クラリス錠 200 ② クラリス錠 50 小児用 ③ クラリスドライシロップ 10%小児用 ④ クラリシッド錠 200 mg ⑤ クラリシッド錠 50 mg 小児用 ⑥ クラリシッド・ドライシロップ 10%小児用
有効成分名	クラリスロマイシン
申請者名	①②③ 大正製薬株式会社 ④⑤⑥ アボット ジャパン株式会社
承認の 効能・効果	別紙参照
承認の 用法・用量**	別紙参照
承認年月日	<p>1. 平成 3 年 3 月 29 日 (①②④⑤)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>平成 8 年 10 月 9 日：③⑥の剤型追加</li> <li>平成 11 年 10 月 15 日：「中耳炎」の効能追加 (②③⑤⑥)</li> <li>平成 17 年 2 月 14 日：抗菌薬再評価結果通知に伴う効能・効果の変更 (①～⑥)</li> <li>平成 18 年 2 月 23 日：「レジオネラ属」の効能追加 (①～⑥)</li> </ul> <p>2. 平成 10 年 9 月 30 日：下記の効能・効果、用法・用量の追加 (①～⑥) (2-1)</p> <p><b>【効能・効果】</b> (①～⑥) 「後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリア感染症」</p> <p><b>【用法・用量】</b> ①④；「通常、成人にはクラリスロマイシンとして 1 日 800 mg (力価) を 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、<i>in vitro</i> で <i>Mycobacterium avium complex</i> に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。」 ②⑤；「通常、小児にはクラリスロマイシンとして 1 日体重 1 kg あたり 15 mg (力価) を 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、<i>in vitro</i> で <i>Mycobacterium avium complex</i> に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。」 ③⑥；「用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして 1 日体重 1 kg あたり 15 mg (力価) を 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、<i>in vitro</i> で <i>Mycobacterium avium complex</i> に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。」</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>平成 17 年 2 月 14 日：抗菌薬再評価結果通知に伴い、下記のように効能・効果、用法・用量が変更 (①～⑥)</li> </ul> <p><b>【効能・効果】</b> (①～⑥) 「後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症」 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) ＜適応症＞ 後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症」</p> <p><b>【用法・用量】</b> (①～⑥) 「(省略)、また、<i>in vitro</i> でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。」</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>平成 20 年 8 月 29 日：承認事項一部変更承認により、下記のように効能・効果、用法・用量が変更 (①④) (2-2)</li> </ul> <p><b>【効能・効果】</b> (①④) 「非結核性抗酸菌症」</p>

	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性のマイコバクテリウム属</p> <p>&lt;適応症&gt; マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症」</p> <p><b>【用法・用量】</b> (①④) 「通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日 800 mg (力価) を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」</p> <p>3. 平成 12 年 9 月 22 日：「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染」におけるアモキシシリン水和物・クラリスロマイシン・ランソプラゾール併用療法に関する効能・効果、用法・用量の追加 (①④) (3-1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・平成 14 年 4 月 11 日：「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染」におけるオメプラゾール併用療法に関する用法・用量の追加 (①④) (3-2)</li> <li>・平成 17 年 2 月 14 日：抗菌薬再評価結果通知に伴う効能・効果の変更 (①④)</li> <li>・平成 19 年 1 月 26 日：「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症」におけるラベプラゾールナトリウム併用療法に関する用法・用量の追加 (①④) (3-3)</li> <li>・平成 19 年 1 月 31 日：オメプラゾール併用時のクラリスロマイシンの用量変更 (①④)</li> <li>・平成 22 年 6 月 18 日：「ヘリコバクター・ピロリ感染症」における適応症及び用法・用量の変更 (①④)</li> </ul>
再 審 査 期 間	<p>1. 6 年 (①②④⑤)、残余期間 (③⑥)、再審査結果通知 (平成 11 年 3 月 3 日)</p> <p>2-1. 10 年 (①～⑥)</p> <p>2-2. なし (①④)</p> <p>3-1. 4 年 (①④)、再審査結果通知 (平成 20 年 3 月 24 日)</p> <p>3-2. 4 年 (①④)、再審査結果通知 (平成 21 年 3 月 30 日)</p> <p>3-3. 4 年 (①④)</p>
備 考	<p>*「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に係る通知 (平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号) に基づき、販売名が「クラリスドライシロップ小児用」から「クラリスドライシロップ 10%小児用」に、「クラリシッド・ドライシロップ小児用」から「クラリシッド・ドライシロップ 10%小児用」にそれぞれ変更された (平成 18 年 12 月 20 日及び平成 18 年 5 月 22 日)。</p> <p>**②③⑤⑥について、承認事項一部変更承認申請がなされ、用法・用量から、「また、<i>in vitro</i> でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。」が削除された (平成 21 年 3 月 10 日)。</p>

下線部：今回の再審査対象

<別紙>

①④【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
<p>1. 一般感染症                      &lt;適応菌種&gt;                      本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属                      &lt;適応症&gt;                      ●表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症                      ●外傷・熱傷及び手術創等の二次感染                      ●肛門周囲膿瘍                      ●咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染                      ●尿道炎                      ●子宮頸管炎                      ●感染性腸炎                      ●中耳炎、副鼻腔炎                      ●歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p>	<p>通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（力価）を2回に分けて経口投与する。                      なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
<p>2. 非結核性抗酸菌症                      &lt;適応菌種&gt;                      本剤に感性のマイコバクテリウム属                      &lt;適応症&gt;                      マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症</p>	<p>通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。                      なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
<p>3. ヘリコバクター・ピロリ感染症                      &lt;適応菌種&gt;                      本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ                      &lt;適応症&gt;                      胃潰瘍・十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</p>	<p>通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。                      なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。</p>

②③⑤⑥【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
<p>1. 一般感染症                      &lt;適応菌種&gt;                      本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、百日咳菌、カンピロバクター属、クラミジア属、マイコプラズマ属                      &lt;適応症&gt;                      ●表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症                      ●外傷・熱傷及び手術創等の二次感染                      ●咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染                      ●感染性腸炎                      ●中耳炎、副鼻腔炎                      ●猩紅熱                      ●百日咳</p>	<p>錠：通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10～15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。                      レジオネラ肺炎に対しては、1日体重1kgあたり15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。                      なお、年齢、症状により適宜増減する。                      ドライシロップ：用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10～15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。                      レジオネラ肺炎に対しては、1日体重1kgあたり15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。                      なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
<p>2. 後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症                      &lt;適応菌種&gt;                      本剤に感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）                      &lt;適応症&gt;                      後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症</p>	<p>錠：通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり15mg（力価）を2回に分けて経口投与する。                      なお、年齢、症状により適宜増減する。                      ドライシロップ：用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり15mg（力価）を2回に分けて経口投与する。                      なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、承認条件 1\*\*\*に基づき、クラリス錠 200、同錠 50 小児用、同ドライシロップ 10 %小児用、クラリシッド錠 200 mg、同錠 50 mg 小児用、同ドライシロップ 10 %小児用（以下「本剤」という。）の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集することを目的に、HIV 感染症治療薬及び HIV 関連疾患治療薬（HIV Related Drugs、以下「HRD」という。）の承認を有する会社による共同調査（以下「HRD 共同調査」という。）にて、今回の再審査対象効能・効果、用法・用量（以下「当該効能」という。）の承認日以降、全例調査方式にて実施されてきたが、その後、平成 12 年 4 月からは、厚生労働省とも協議し、本調査の質を維持するとともに、効率的な調査を実施するために従来の全例調査を HRD の使用経験が多い医師が在籍し、かつ HIV 感染症患者数が多い特定の施設における全例調査に変更し、平成 19 年 3 月末日までに登録を終了した症例を調査対象として実施された。その結果、国内 20 施設から 67 例の症例が収集された。特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

なお、当該効能の承認時に附帯された承認条件 2\*\*\*については、「治験総括報告書 TE-031 第Ⅲ相臨床試験 – 播種性マイコバクテリア感染症に対する一般試験–」、「治験総括報告書 TE-031 第Ⅲ相臨床試験 – 播種性マイコバクテリア感染症に対する長期投与試験–」が平成 10 年 12 月 22 日に、「治験総括報告書 TE-031 第Ⅲ相臨床試験 – 播種性マイコバクテリア感染症に対する拡大試験–」が平成 11 年 3 月 30 日に国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター（当時）に提出され、承認条件 2\*\*\*を満たしたものと判断され当該承認条件の記載は添付文書から削除された（平成 14 年 4 月）。

\*\*\*承認条件：

1. 今後、再審査期間の終了までは、後天性免疫不全症候群に伴う播種性マイコバクテリア感染症について国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤が他剤と併用されることを踏まえて、臨床効果、副作用、併用薬、及び薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
2. 可及的速やかに国内臨床試験の最終成績及び解析結果を提出すること。

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

安全性については、収集された 67 例から、当該効能の承認前に本剤が使用された症例 3 例及び登録違反症例 5 例の計 8 例を除外した 59 例が解析対象とされ、本調査における副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 39.0 %（23/59 例、43 件）であった。承認時までの試験（第Ⅲ相一般試験、承認時は継続中で、承認後に終了している。）では総症例 6 例中、副作用は 2 例（33.3 %）に認められ、副作用の種類は腹痛及び肝機能異常であった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、血液及びリンパ系障害並びに胃腸障害各 13.6 %（8 例）で、2 件以上発現した副作用は、下痢 5 件、肝機能異常、発疹及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GTP) 増加各 3 件、貧血、白血球減少症、高脂血症、悪心及び血中トリグリセリド増加各 2 件であった。なお、安全性解析対象除外例 8 例において 2 例 3 件（肝障害、高尿酸血症及び腎機能障害各 1 件）の副作用が認められ、高尿酸血症及び腎機能障害は非重篤（転帰は軽快及び回復）であったが肝障害は重篤な副作用であった。肝障害が認められた症例について申請者は、肝硬変、B 型肝炎、C 型肝炎、血友病等を合併症にもつ患者に、本剤投与開始から 1

年6ヶ月後に肝機能の増悪がみられ、本剤投与中止約3ヶ月後に無治療で軽快した症例で、本剤との関連性は否定できないものの、合併症である肝硬変、肝炎等の影響も考えられると説明した。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、妊娠の有無（女性のみ）、年齢（14歳以下、15歳以上～64歳以下、65歳以上）、人種（日本人、その他）、併用薬の有無、併用薬（抗HIV薬）の有無、併用薬（抗MAC抗菌薬）の有無、併用療法の有無、合併症の有無、合併症（肝機能障害）の有無、合併症（腎機能障害）の有無、既往歴の有無、アレルギーの有無、平均1日投与量（800mg未満、800mg、800mg超）及び投与日数（合計：365日以下、366日以上）が検討された。その結果、いずれの要因においても副作用発現率に有意差は認められず、申請者は、特に問題となる副作用発現に影響を及ぼす要因はないと考えられると説明した。

また、本剤の投与開始から副作用発現までの日数について検討された。

投与開始から副作用発現までの時期毎の件数及び副作用は、「投与前発現」<sup>1)</sup>4件（肝機能異常、肝障害、血中トリグリセリド増加及び肝機能検査異常各1件）、「1～7日」6件（貧血、骨髄機能不全、低カリウム血症、下痢、発疹及び白血球数減少各1件）、「8～30日」5件（高尿酸血症、下痢、発疹、急性腎不全及び腎機能障害各1件）、「31～183日」13件（下痢2件、貧血、白血球減少症、高脂血症、不眠症、悪心、逆流性食道炎、嘔吐、肝機能異常、発疹、 $\gamma$ -GTP増加及び血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加各1件）、「184～365日」7件（再生不良性貧血、白血球減少症、好中球減少症、味覚減退、肝機能異常、血中トリグリセリド増加及び $\gamma$ -GTP増加各1件）、「366日～」7件（食欲不振、高脂血症、徐脈、下痢、悪心、子宮頸部上皮異形成及び $\gamma$ -GTP増加各1件）及び「時期不明」1件（大球性貧血）であり、発現時期と副作用の種類に偏りは認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、安全性解析対象症例数が限られているものの、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例59例から、有効性、細菌学的効果いずれの評価も不明、判定不能又は未評価の症例6例及び適応外使用症例（*M.kansasii*症）1例<sup>2)</sup>の計7例を除いた52例が解析対象とされた。また、有効性解析対象症例のうち、細菌学的検査が不明又は未実施症例30例を除く22例が細菌学的効果解析対象症例とされた。有効性の判定は、主治医の医学的判断により「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分で評価され、「著明改善、改善」を有効例として、その症例比率が有効率とされた。また、細菌学的効果の判定は、細菌学的検査結果に基づき主治医によって「消失、減少、不変、増加、不明」の4段階5区分で評価され、「消失、減少」を有効例として、その症例比率が有効率とされた。

有効性解析対象症例52例における有効性評価は、「著明改善」13例、「改善」30例、「やや改善」

<sup>1)</sup> 本剤投与前から認められている事象であっても、本剤投与後も消失しない事象については、本調査において副作用として取扱われている。

<sup>2)</sup> 当該症例は、効能追加に係る承認事項一部変更承認前の症例である。

1例、「不変」7例及び複数評価（「改善」及び「悪化」）1例<sup>3)</sup>であり、複数評価の1例を除く51例の有効率は84.3%（43/51例）であった。また、細菌学的効果解析対象症例22例の評価は、「消失」16例、「減少」3例、「不変」2例及び複数評価（「消失」及び「不変」）1例<sup>3)</sup>であり、複数評価の1例を除く21例の細菌学的有効率は90.5%（19/21例）であった。なお、参考までに承認時までの試験における臨床症状の改善例は4例中2例（50.0%）、細菌学的有効例（「除菌」+「菌減少」）は4例中2例（50.0%）であった。

有効性に影響を及ぼす要因として、有効性解析対象症例52例から複数評価症例1例を除いた51例について、安全性と同一の要因が検討されたが、いずれの要因においても有効率に有意差は認められなかった。

### 2-2-1 重点調査項目（他の抗菌薬との併用による有効性）

有効性解析対象症例52例のうち複数評価症例1例を除いた51例において、抗MAC抗菌薬を併用している症例は46例（90.2%）であった。抗MAC抗菌薬の内訳は、「エタンブトール塩酸塩」12例、「エタンブトール塩酸塩 + リファブチン」8例、「エタンブトール塩酸塩 + リファブチン + その他」7例、「エタンブトール塩酸塩 + リファブチン以外」17例及び「上記以外」2例であった。各組合せ別の有効率を表1に示す。なお、「エタンブトール塩酸塩 + リファブチン以外」17例のリファブチン以外の内訳は、「シプロフロキサシン塩酸塩」7例、「スパルフロキサシン」3例、「イソニアジド + ピラジナミド + リファンピシン」、「アジスロマイシン水和物 + シプロフロキサシン塩酸塩」、「シプロフロキサシン塩酸塩 + アミカシン硫酸塩」、「リファンピシン + アミカシン硫酸塩」、「アジスロマイシン水和物」、「リファンピシン」及び「レボフロキサシン」各1例であった。

抗MAC抗菌薬併用の有無別の有効率は、それぞれ82.6%（38/46例）及び100%（5/5例）で有意差は認められず、また、併用抗MAC抗菌薬別の解析においても有意差は認められなかった。

表1. 併用薬（抗MAC抗菌薬）別の有効率

併用薬（抗MAC抗菌薬）	有効率	検定（Fisherの直接確率法）
エタンブトール塩酸塩	83.3%（10/12例）	P=0.828
エタンブトール塩酸塩 + リファブチン	75.0%（6/8例）	
エタンブトール塩酸塩 + リファブチン + その他	71.4%（5/7例）	
エタンブトール塩酸塩 + リファブチン以外	88.2%（15/17例）	
上記以外：シプロフロキサシン塩酸塩、リファンピシン	100%（2/2例）	

機構は、有効性解析対象症例数は限られているものの、本剤の有効性を否定するような成績は得られていないことから、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

<sup>3)</sup> 有効性評価及び細菌学的効果評価が複数の1例は同一症例である。当該症例は本剤の投与中止、再開を繰り返しており、本剤投与終了（中止）の都度、担当医師により評価されたため複数評価となっている。なお、最終時の有効性及び細菌学的効果の評価は、それぞれ「改善」及び「消失」であった。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児及び妊産婦症例は収集されなかった。

**高齢者（65歳以上）：**安全性解析対象症例は2例であり、うち1例に4件の副作用（味覚減退、徐脈、下痢及び $\gamma$ -GTP増加各1件）が認められた。いずれの副作用も非重篤であり、転帰は、軽快1件（味覚減退）、回復1件（下痢）及び未回復2件（徐脈及び $\gamma$ -GTP増加）であった。また、有効性解析対象症例1例の有効性評価は「やや改善」であり、細菌学的効果解析対象症例1例の評価は「消失」であった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として4例が収集され、うち2例に2件の副作用（発疹及び腎機能障害）が認められた。発疹は非重篤（転帰：回復）であったが、腎機能障害は重篤であった。当該症例は多発性嚢胞腎を合併している50歳代男性で、本剤投与前のクレアチニンクリアランスは53.2 mL/minであったが、本剤（800 mg/日）、エタンブトール塩酸塩（750 mg/日）、シプロフロキサシン（1,200 mg/日）及びリファブチン（300 mg/日）投与開始後にクレアチニンクリアランスが37.2 mL/minに低下したため、本剤、エタンブトール塩酸塩及びシプロフロキサシンがそれぞれ600 mg/日、500 mg/日及び800 mg/日に減量され、その後投与継続のままクレアチニンクリアランスが51.4 mL/minに回復した症例であった。また、有効性解析対象症例2例はいずれも有効例であり、細菌学的効果解析対象症例1例の評価は「消失」であった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として16例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ43.8%（7/16例）及び37.2%（16/43例）であり、有意差は認められなかった。肝機能障害「有」症例で発現した副作用は、発疹2件、低カリウム血症、高脂血症、悪心、逆流性食道炎、嘔吐、血中トリグリセリド増加、大球性貧血、下痢、 $\gamma$ -GTP増加、肝機能検査異常及びALP増加各1件であり、うち悪心、嘔吐及び肝機能検査異常の3件は重篤であった。これら重篤な事象について申請者は、悪心及び嘔吐については、本剤投与継続により軽快していること、肝機能検査異常については、C型肝炎を合併している症例で、本剤投与終了3年後も未回復であることから、本剤との関連性は低いと考えられると説明した。

有効性解析対象症例として14例が収集され、肝機能障害の有無別の有効率は、それぞれ85.7%（12/14例）及び83.8%（31/37例）であり、有意差は認められなかった。また、細菌学的効果解析対象症例5例の評価は、「消失」4例及び「減少」1例でいずれも有効例であった。

**長期使用患者：**本剤の投与日数（合計）が366日以上症例が長期使用患者として取扱われた。本調査における安全性解析対象症例59例の本剤の平均投与日数は454日、最大は1,879日であった。長期使用患者27例における副作用発現率は40.7%（11/27例、28件）であり、非長期使用患者（365日以下）の37.5%（12/32例、15件）との間に有意差は認められなかった。長期使用患者において発現した副作用は、下痢4件、 $\gamma$ -GTP増加3件、白血球減少症、高脂血症、悪心及び血中トリグリセリド増加各2件、他は各1件であり、非長期使用患者では、貧血、肝機能異常及び発疹各2件、他は各1件であった。長期使用患者において発現した副作用のうち重篤なものは、白血球減少症及び悪心各2件、食欲不振、嘔吐、子宮頸部上皮異形成及び肝機能異常各1件の計8件で、これら重篤な副作用の転帰は、未回復2件（肝機能検査異常及び白血球減少症）以外はいずれも回復又は軽快であった。なお、長期使用患者において、366日以降に発現した副作用は、

食欲不振、高脂血症、徐脈、下痢、悪心、子宮頸部上皮異形成及び $\gamma$ -GTP 増加各 1 件の計 7 件で、他の 21 件は 365 日以内に発現しており、長期使用患者において特有な副作用が多く発現する傾向は認められなかった。長期使用患者の安全性について申請者は、長期使用患者に発現した事象に特記すべき副作用は認められず、長期使用に関する新たな対応は不要と考えると説明した。

有効性解析対象症例として 23 例が収集され、複数評価の 1 例を除いた長期使用患者における有効率は 90.9 % (20/22 例) で、非長期使用患者の 79.3 % (23/29 例) と比較して低くはなかった。また、細菌学的効果解析対象症例 11 例の評価は、「消失」9 例、「減少」1 例及び複数評価（「消失」及び「不変」）であり、複数評価の 1 例を除く 10 例はいずれも有効例であった。

機構は、症例数は少ないものの、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断し、以上の申請者の説明を了承した。

### 3. 副作用及び感染症

当該効能に対し本剤が投与された症例において、再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、9 例 12 件（全て使用成績調査）であった。このうち既知の副作用は、白血球減少症 2 件、肝機能検査異常、急性腎不全及び腎機能障害各 1 件の計 5 件（5 例）で、未知の副作用は、悪心 2 件、再生不良性貧血、骨髄機能不全、食欲不振、嘔吐及び子宮頸部上皮異形成各 1 件の計 7 件（5 例）であった。これらの未知・重篤な副作用のうち、使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載済みの事象ではあるが、重篤性が予測できない副作用として報告された事象は、悪心 2 件、食欲不振及び嘔吐各 1 件であった。なお、本剤との関連性が否定できない転帰死亡症例はなかった。重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

未知・重篤な副作用に関して、悪心・嘔吐を認めた症例は、本剤投与 3 ヶ月後に嘔気と嘔吐が発症したが、本剤継続のまま約 1 週間後に軽快し、悪心・食欲不振を認めた症例は、本剤投与 1 年 8 ヶ月後に嘔気と食欲不振が発症したが、本剤継続のまま軽快していることから、本剤との関連性は低いと考えられる。再生不良性貧血を認めた症例は、HIV 感染症、骨髄低形成、肺真菌症、不眠症を合併した患者に抗 HIV 薬及び本剤が投与され、本剤投与 8 ヶ月後に血小板減少の増悪が認められ、翌月、労作息切れ、汎血球減少を認め入院となり本剤投与が中止され、投与中止 1 ヶ月後の骨髄検査の結果、再生不良性貧血と診断された症例である。なお、入院後、蛋白同化ステロイド薬投与による治療が開始され、治療開始から 18 日後に退院した。当該事象発現から 3 年後も未回復で、その後は転院のため状況は不明である。本剤投与後に発現していることから本剤との因果関係は否定できないが、複数の併用薬が使用されていることから原因を特定することは困難である。骨髄機能不全を認めた症例は、本剤投与開始日に発現し、本剤は延べ 5 日間投与され、発現から 1 ヶ月半後に軽快した。抗 HIV 薬を多剤併用しており、骨髄機能不全の原因を特定することは困難であるが、本剤投与開始 5 日前の時点で既に検査値（血小板、顆粒球）の異常が認められており、本剤との関連性は低いと考えられる。子宮頸部上皮異形成を認めた症例は、婦人科の定期検診時における病理検査にて当該事象が認められ、同時期に発症した陰部ヘルペスの治療後、本剤継続のまま切除術により軽快している。原疾患、合併症及び抗 HIV 薬等の影響も考えられる。また、既知・重篤な副作用については、いずれも本剤との関連性が強く疑われる事象はな



く、発現頻度が特に高い事象もなかった。以上より、使用上の注意の改訂等新たな対応は必要ないと考えた。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤を含む）は13例17件（全て使用成績調査）であった。収集された未知の副作用は、貧血、高脂血症、悪心及び血中トリグリセリド増加各2件で、他は各1件であった。申請者は、いずれの事象も報告件数が少ないこと、本剤以外の影響も考えられること等から、使用上の注意の改訂等新たな対応は行わず、今後の集積状況を踏まえて対応すると説明した。

機構は、当該効能に対して本剤が投与された症例において、再審査期間満了日以降の安全性並びに新たな対応の要否について申請者に尋ねた。申請者は以下のように説明した。

再審査期間満了日から平成22年9月15日までの期間に、機構に報告した重篤な副作用は1例2件（貧血及び血小板数減少）で、未知の副作用は1例1件（貧血）であった。貧血は、本剤投与開始2日目に投与前より発現していた貧血が悪化したものであり、同時に血小板数減少を認め、輸血療法が施行されたが、貧血及び血小板数減少ともに未回復のまま、当該患者は“脳原発悪性リンパ腫”により死亡した。担当医により、貧血及び血小板数減少は原疾患であるエイズによる影響並びに他の治療薬による影響が大きいと報告されており、死因である“脳原発悪性リンパ腫”については、本剤との関連性は否定されている。未知・重篤な貧血は本症例が3件目であるが、本剤との関連性が高い症例の集積は少ないため、現時点では使用上の注意への追記は不要と判断し、今後も関連情報の収集に十分に留意し、本剤の適正使用と安全性の確保に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

なお、再審査期間中並びに再審査期間満了日から平成22年9月15日までに、本剤投与によると疑われる感染症の報告はなかった。

#### 4. 相互作用

再審査期間中並びに再審査期間満了日から平成22年9月15日までに、当該効能に対し本剤が使用された症例において、薬物相互作用と報告された副作用症例はなかった。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報

クラリスロマイシンは、平成22年1月16日時点で、世界129ヶ国で承認されている。今回の再審査対象効能に関連する適応は、36ヶ国で承認・販売されている。再審査期間中に本邦において、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は講じられなかったが、海外における安全性に関する措置報告2件が報告された。

1件は、米国FDAが米国アボット社宛にWARNING LETTERを発出したというもので、その主な内容は、米国アボット社の国際部門と米国内医薬品部門の副作用報告システムの統合及び平成13年3月に吸収合併したKnoll Pharmaceuticals社の副作用情報との統合過程で生じた副作用情報の処理過程の不備に関するものであった（平成14年8月報告）。もう1件は、米国で販売されているクラリスロマイシン錠（販売名：「BIAXIN」）の添付文書が改訂されたというもので、コルヒ

チンとの相互作用に関する内容であった（平成 18 年 10 月報告）。これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

WARNING LETTER に関して、本邦においては副作用情報入手後、当局に報告が必要なものについては滞りなく副作用報告を行っているが、当該措置報告を踏まえ遅延報告の有無について調査したところ、本邦における遅延報告症例は存在しないことを確認した。また、コルヒチンとの相互作用に関して、本邦においては既に使用上の注意の「相互作用」の項に併用注意として記載済みであることから、新たな対応の必要性はないと考える。

また、再審査期間満了日から平成 22 年 9 月 15 日までに、新たに 1 件の措置報告が報告された。当該措置報告について申請者は以下のように説明した。

当該措置報告は、米国 FDA が家族性地中海熱及び急性痛風の再燃に対する治療薬として、初の単一成分の経口コルヒチン製剤を承認するにあたり、使用に関連した安全性に関する懸念と、コルヒチンとある種の薬剤を併用することによる致死的なコルヒチン中毒に関する注意喚起を医療専門家に通知した（平成 21 年 7 月 30 日付）という内容である。当該通知において、コルヒチンとの併用により致死的な相互作用を起こす CYP3A4 阻害剤及び P 糖蛋白阻害剤の代表的な薬剤としてクラリスロマイシンが挙げられていたが、コルヒチンとの相互作用については既に記載済みであることから、使用上の注意の改訂等の新たな対応は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 6. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された研究報告は 7 件であり、いずれも安全性に関するものであった（表 2）。

表 2. 研究報告一覧

No.	内容の概要
1	クラリスロマイシンとトルブタミドとの薬物相互作用によるトルブタミドの血中濃度の上昇 (Jayasagar G, et al, <i>Drug Metabolism and Drug Interactions</i> , 16(3): 207-225, 2000)
2	クラリスロマイシンによる催奇形性 (Carol R Drinkarf, et al, <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> , 9(7): 549-556, 2000)
3	クラリスロマイシン（製造販売業者不明）使用による国内死亡症例（肝腎不全）（未公表, 2003）
4	授乳中のマクロライド系抗生物質製剤服用による出生児の肥厚性幽門狭窄のリスク上昇 (Sorensen H T, et al, <i>Scandinavian Journal of Infectious Diseases</i> , 35(2): 104-106, 2003)
5	安定冠動脈疾患患者に対するクラリスロマイシン短期療法における心血管疾患による死亡率増加の可能性（未公表, 2005、 <i>British Medical Journal</i> web 版; <i>BMJ</i> , doi: 10.1136/bmj. 38666. 653600. 55(published 8 December 2005)）
6	特に腎不全患者におけるクラリスロマイシンの致死的なコルヒチン毒性発現リスクの増加 (Hung I, et al, <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 41(S3): 291-300, 2005)
7	ビノレルビン投与時における骨髄抑制発現に及ぼすクラリスロマイシンの影響 (矢野 良一他, <i>臨床薬理</i> , 38(S): 245, 2007)

これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

研究報告 No.1 については、副作用自発報告等でも集積されたことから、使用上の注意の「相互

作用」の項に、併用注意として「スルホニル尿素系血糖降下剤（グリベンクラミド等）」を追記した（平成 14 年 11 月）。研究報告 No.2 については、既に使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載し注意喚起していることから、新たな対応は不要と考える。研究報告 No.3 は、救命救急センターへ搬送されすぐに死亡した症例で、クラリスロマイシン投与後に検査値異常が確認されているため、薬剤との関連性を否定することはできないが、それ以前の検査値が不明であるため、薬剤性であるかを特定することは困難である。なお、平成 16 年 6 月に、「重大な副作用」の項に、「劇症肝炎、肝不全」、「急性腎不全」を追記している。研究報告 No.4 については、調査対象の 71.9 %（1,012/1,408 例）が、新生児、乳児での肥厚性幽門狭窄のリスクが知られているエリスロマイシン服用例であることから、エリスロマイシンが当該研究結果に大きく影響していると考えられ、クラリスロマイシン服用例は 1.7 %（24/1,408 例）であることから、結果への反映率は低く、今回の報告のみではクラリスロマイシンによるリスク上昇について言及することは困難である。研究報告 No.5 について、米国アボット社は、国際的な臨床試験について広範囲な再評価をするとともに、同種同効薬についても再検討したが、本剤の添付文書に記載されている薬物相互作用以外には、本剤と心血管疾患による死亡との関連を示すものはみられず、本邦においても新たな対応は不要と考えた。なお、当該研究報告を受けて何らかの措置が講じられた国はない。研究報告 No.6 は、重篤な基礎疾患や合併症を有している高齢者における死亡リスク上昇に関する所見を報告したものであり、本剤とコルヒチン併用例における死亡例は全例が入院を要する重篤な肺疾患患者であり、本研究報告のみから「クラリスロマイシンが致死性コルヒチン毒性の発現リスクを増加させる」と結論付けることは困難であると考えられる。なお、コルヒチンとの併用については、「相互作用」の項に併用注意として記載済みである。研究報告 No.7 は、本剤併用がビノレルビンによる骨髄抑制発現のリスク増加に与える影響を報告したものである。クラリスロマイシンは CYP3A4 阻害作用を有し、CYP3A4 で代謝されるビノレルビンとの相互作用の可能性は否定できないが、両薬剤併用群と非併用群におけるビノレルビンの血中濃度が測定されておらず、骨髄抑制のリスク増加が薬物相互作用によるものであるかは明確ではないことから、現時点では新たな対応は不要と考える。

また、再審査期間満了日から平成 22 年 9 月 15 日までに、新たに 3 件の研究報告（①コルヒチンとの相互作用（*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*, 27(5): 18-20, 2008）、②ジゴキシンとの相互作用（*Agnes L F Chan, Eur J Clin Pharmacol*, 65(12): 1237-1243, 2009）及び③コルヒチンとの併用による有害事象、死亡例（吉川 剛兆他、*日本薬学会第 130 年会抄録集*: p283, 2010））が報告された。これらの研究報告について申請者は以下のように説明した。

研究報告②は、台湾住民を対象に、ジゴキシン中毒による入院リスクに対するジゴキシン-クラリスロマイシン相互作用の影響をレトロスペクティブに検討したもので、心不全患者のジゴキシン中毒による入院リスクがジゴキシンとクラリスロマイシンとの併用療法において増大することが示唆されたという内容であった。なお、ジゴキシンとの相互作用については、既に使用上の注意の「相互作用」の項に併用注意として記載済みである。

研究報告①は、豪連邦保健老人福祉省医薬品局（*Therapeutic Goods Administration*）が、これまでに報告されたコルヒチンによる副作用症例（243 例）を解析し、クラリスロマイシン等の CYP3A4 阻害剤とコルヒチンとの致死的な相互作用（コルヒチン中毒）について言及したもので、クラリスロマイシンが併用されていた重篤なコルヒチン中毒症例は 4 例であり、うち 3 例は死亡例であ

った。しかし、死亡例 3 例の内容については *H.pylori* 除菌のための三剤併用療法において発現した 1 例以外は具体的な内容が示されていない。また研究報告③は、米国において経口コルヒチン製剤の承認にあたり、前述のように米国 FDA が平成 21 年 7 月 30 日付通知を発出したことを受け、塩野義製薬株式会社と国立医薬品食品衛生研究所が米国 FDA の Adverse Event Reporting System (AERS) を用いて、コルヒチンと P 糖蛋白又は CYP3A4 阻害剤との併用による有害事象、死亡例について解析したところ、ネファルゾン及びクラリスロマイシンの 2 薬剤については、コルヒチンとの併用において死亡例の報告割合が高かったという内容であった。なお、本邦においては、コルヒチンとの相互作用による死亡例は報告されておらず、また、コルヒチンとの相互作用については既に記載済みである。

以上、再審査期間満了日から平成 22 年 9 月 15 日までにおいて収集された研究報告において、新たに対応を要する案件は認められていないと考えるが、今後も国内外の安全性情報の収集に努め、対応が必要となった場合には適切な安全対策措置を講じる。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 7. 承認条件

当該効能において、現時点で以下の承認条件が添付文書に記載されているが、機構は、以上の使用成績調査の成績及び研究報告を含めた安全性情報等を踏まえ、当該承認条件を満たしたものと判断した。

承認条件：

今後、再審査期間の終了までは、後天性免疫不全症候群に伴う播種性マイコバクテリア感染症について国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤が他剤と併用されることを踏まえて、臨床効果、副作用、併用薬、及び薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハマまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上